



Universidad
Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Fabricación de fármacos mediante impresión 3D: el futuro de la medicina personalizada

Drug manufacturing through 3D printing: the future of personalized medicine

Autor

Andrea Lavilla Marquina

Director

Manuel Arruebo Gordo

Facultad de Ciencias / Grado en Química
Departamento de Ingeniería Química y Tecnologías del Medio Ambiente

2020

Resumen

El surgimiento de la medicina personalizada abrió una puerta en la búsqueda de mejorar la eficiencia de los tratamientos de los pacientes y eliminar o disminuir los efectos secundarios de los medicamentos. Como era de esperar, en pleno auge de la impresión tridimensional, dicha tecnología se está introduciendo poco a poco en el ámbito farmacéutico. El surgimiento de nuevas formas de fabricación más rápidas y económicas y el desarrollo de nuevos fármacos ha provocado un antes y un después en la medicina personalizada obteniendo medicamentos que superan a los convencionales.

Un objetivo concreto de esta revisión es dar una visión general sobre los avances de los medicamentos personalizados fabricados a través de impresoras 3D, que permiten la combinación de distintos fármacos, con la dosis exacta del principio activo y seleccionando los excipientes, geometría y forma farmacéutica más adecuados según sean las características y exigencias del paciente. Del mismo modo, se da una visión global sobre las ventajas, desventajas y exigencias que demanda esta tecnología.

Abstract

The beginning of personalized medicine opened a door in the search for better patient treatment efficiency and the removal or reduction of secondary effects of drugs. As expected in the dawn of the 3D printing era, such technology is slowly pushing into the realm of pharmacological applications. The emergence of faster and less expensive fabrication processes and the development of new drugs shaped the future of personalized medicine bringing new and improved drugs.

One of the objectives in this document is to give an overview of the advancements in the field of personalized drugs built by using 3D printers, allowing a combination of drugs with precise amounts of the active principles and selecting the most appropriate excipients, doses, geometry and pharmaceutical shape for the patient's characteristics and requirements. In a similar manner, an overview of the advantages, disadvantages and requirements of the technology is also discussed.

ÍNDICE

Resumen.....	
Abstract	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Medicina personalizada	1
1.2. Impresoras 3D	1
1.3. Aplicación de la impresión 3D en el desarrollo de fármacos personalizados	2
1.4. Diseño de fármacos por impresión 3D, control de las cinéticas de liberación del principio activo ¹⁰	3
2. OBJETIVO DEL TRABAJO	5
3. MÉTODOS EMPLEADOS PARA LA ELABORACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA MEMORIA	5
4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS	5
5. TIPOS DE FÁRMACOS PARA VÍA ENTERAL.....	6
5.1. Cápsulas.....	6
5.2. Comprimidos	7
5.3. Comprimidos de disolución bucal	8
6. TÉCNICAS ACTUALES CONVENCIONALES EN LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS Y COMPRIMIDOS PARA VÍA ORAL.....	9
6.1. Métodos clásicos	9
6.1.1. Compresión directa	9
Tecnología Orasolv ^{18,21}	9
Tecnología Durasolv ¹⁸	10
6.1.2. Granulación por vía seca/húmeda	10
Tecnología Wowtab	11
Tecnología Flashtab.....	11
6.2. Métodos basados en el empleo de técnicas de liofilización ^{18,21}	11
Tecnología Zydis	12
Tecnología quicksolv	12
Tecnología Lyoc	13
7. TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D EN EL MERCADO ^{7,8}	13
7.1. Modelado de deposición fundida (FMD)	13

7.2. Extrusión directa a partir de polvo.....	14
7.3. Estereolitografía (SLA).....	14
7.4. Sinterización selectiva por láser (SLS)	15
7.5. Impresión mediante chorro de tinta.....	15
8. POLÍMEROS USADOS EN LA IMPRESIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE IMPRESIÓN 3D ³⁰	16
9. EJEMPLOS DONDE EL FÁRMACO IMPRESO MEDIANTE TECNOLOGÍA 3D SUPERA AL CONVENCIONAL	17
9.1. Comprimidos para el tratamiento del cáncer	17
9.2. Comprimidos para tratamientos de enfermedades cardiovasculares e hipertensión	19
9.3. Supositorios para el tratamiento de colitis ulcerosa.....	20
10. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA TECNOLOGÍA DE IMPRESIÓN 3D Y SU INTERCONEXIÓN CON EL GRADO EN QUÍMICA	21
11. CONCLUSIONES Y OPINIÓN PERSONAL RESPONDIENDO A LA PREGUNTA CIENTÍFICA PLANTEADA	22
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.....	24

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Medicina personalizada

La medicina personalizada engloba tanto la prevención, como el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad a través de la administración de un fármaco o un conjunto de ellos mediante la realización de un diagnóstico molecular, teniendo en cuenta el conocimiento de la naturaleza molecular de las enfermedades y la individualidad química que presenta cada paciente. Como consecuencia de ello, permite aplicaciones precisas y en las dosis adecuadas de cada fármaco en cada paciente, consiguiendo mejorar la eficacia y eliminar o disminuir los efectos secundarios de otras terapias más convencionales.^{1,2}

El surgimiento de la medicina personalizada supuso un gran cambio en este ámbito. Desde sus orígenes, se encuentra en constante evolución debido al continuo desarrollo de mayores posibilidades técnicas y a una mayor amplitud de conocimientos de las enfermedades, del genoma humano, de las variaciones genéticas, de la farmacogenómica y de otras especialidades científicas que permiten que se seleccionen los fármacos más adecuados para cada patología.²

Además, previamente al tratamiento, permite obtener información sobre la variabilidad genética, comprobando la eficacia mediante pruebas y análisis sobre tejidos o muestras *in vitro*. Los avances en farmacogenética y farmacogenómica ofrecen instrumentos que permiten prescribir fármacos sin necesidad de experimentar o probar con el paciente concreto. Según el genotipo individual de cada paciente se consigue tanto identificar el mejor fármaco como su dosis más segura y efectiva. Estos avances reducen la necesidad de hospitalización y una reducción de los costes asociados.²

La utilización de la medicina personalizada más común es en los tratamientos de cánceres hematológicos como los distintos tipos de leucemia, linfoma y mieloma múltiple. Debido a la baja solubilidad en agua de la mayoría de los fármacos quimioterápicos, la quimioterapia tradicional no permite alcanzar la correcta concentración terapéutica en el sitio del tumor cuando éste está localizado. Por ello, actualmente se identifican los fármacos más eficaces en eliminar selectivamente las células cancerígenas presentes en la muestra del paciente concreto².

Sin embargo, los avances en la medicina personalizada van mucho más lejos ya que, en los últimos años, se están haciendo grandes progresos debido a la incorporación de la impresión 3D en este ámbito.

1.2. Impresoras 3D

La impresión tridimensional es un proceso de fabricación que permite la obtención de piezas sólidas en tres dimensiones mediante la superposición de capas de material. Los objetos pueden adquirir cualquier tipo de forma geométrica mediante la parametrización adecuada a través de archivos modelo anteriormente diseñados en el ordenador. Dichos diseños se pueden realizar mediante distintos software (como CAD) o mediante la obtención de escáneres 3D que capturan imágenes e información a distancia de objetos reales y transfieren los datos parametrizados al ordenador.

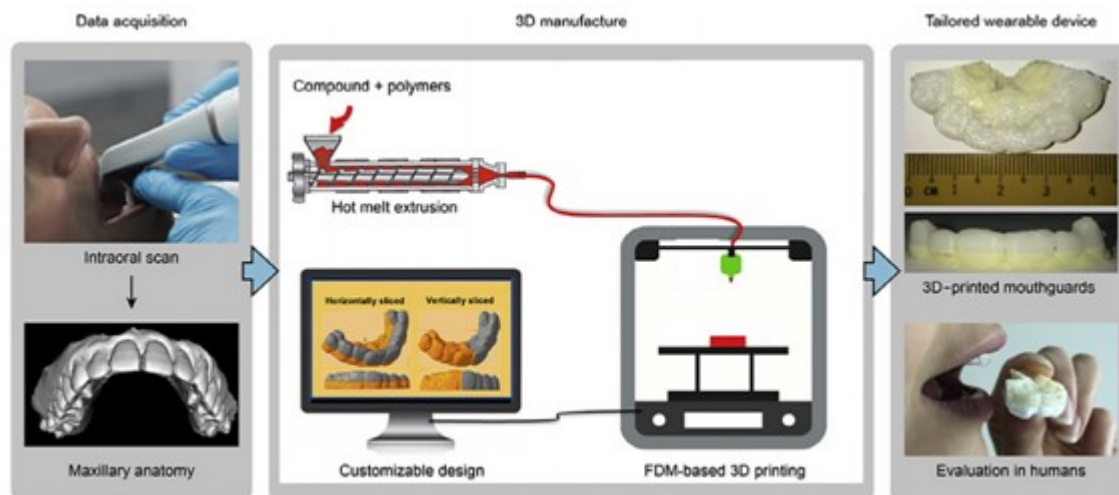


Fig. 1. Proceso de impresión 3D de una dentadura³

Este tipo de tecnología, se encuentra en constante cambio y la información se actualiza prácticamente a diario. En los últimos años, ha experimentado un fuerte crecimiento tanto a nivel evolutivo en perfeccionamiento de la técnica como en el número de adeptos que apuestan por el uso de sus productos, no solo a nivel particular sino también a nivel industrial.

Esta tecnología se caracteriza por ser un proceso más rápido, barato y fácil de usar en comparación con otros procedimientos de fabricación tradicionales.

Como consecuencia de todo ello, esta nueva tecnología de fabricación resulta atractiva para implantarla en diversos ámbitos, como su aplicación en la arquitectura para la fabricación de casas o su aplicación en la medicina personalizada, que permite tratamientos personalizados diversos, como la creación de prótesis (fig.2), implantes, en el desarrollo de órganos bioimpresos en 3D (fig.3), o para desarrollar medicamentos personalizados (fig.4).

1.3. Aplicación de la impresión 3D en el desarrollo de fármacos personalizados

Los productos farmacéuticos tradicionales como las tabletas administradas por vía oral son simples, uniformes y están hechos para una vida útil de más de 2 años⁷. A pesar de que nos encontramos en el comienzo de la impresión 3D aplicada al desarrollo de fármacos en la medicina personalizada, se están haciendo grandes avances y el sector está creciendo rápidamente consiguiendo romper dichas limitaciones. Ello se debe a que dicha tecnología permite la obtención de productos complejos, personalizados y hechos para el consumo inmediato. Los productos complejos modifican la forma en que los medicamentos interactúan con el paciente, lo que a su vez puede mejorar la adherencia al tratamiento y la efectividad. Los productos personalizados reducen los efectos secundarios y simplifican los tratamientos principalmente para poblaciones pediátricas y de edad avanzada. Y a través de los 'productos a



Fig. 2. Prótesis comercial⁴



Fig. 3. Modelo de corazón⁵



Fig. 4. Medicamentos para niños⁶

demanda' se amplían las capacidades para situaciones de emergencia y se crean oportunidades de comercialización para nuevos medicamentos con estabilidad limitada. En general, la impresión 3D tiene un gran potencial para crear nuevas terapias y mejorar la adherencia, seguridad y eficacia en las terapias existentes.

En el año 2015, se aprobó el primer medicamento impreso en 3D, Spritam®, a través de Aprelia Pharmaceuticals. Fue desarrollado para el tratamiento de la epilepsia, permitiendo un tratamiento con diferentes dosis, en el que cada paciente recibe únicamente la dosis necesaria. Esto supuso un gran avance en los medicamentos, debido a que permite personalizar el fármaco dependiendo de la necesidad de cada individuo, convirtiendo al fármaco más eficiente ya que, se reducen los efectos secundarios.⁸

Actualmente, esta empresa es una de las principales industrias en este ámbito, y sigue fabricando dicho fármaco con su tecnología que permite que el fármaco se disuelva en segundos, de especial interés para pacientes que padecen epilepsia o tienen problemas para tragar.

Otro importante hallazgo, realizado por la Universidad Nacional de Singapur, fue la demostración de la impresión de varios medicamentos en una sola píldora⁸. Además, el estudio reveló que era posible programar la liberación de cada sustancia dentro de la píldora. Por lo que, en 2016, Multiply Labs lanzó esta idea al mercado, imprimiendo cápsulas de hasta 5 compartimentos, que se encuentran separados por paredes de distintos grosores para controlar el tiempo de liberación de los medicamentos que se encontrarían en el interior.

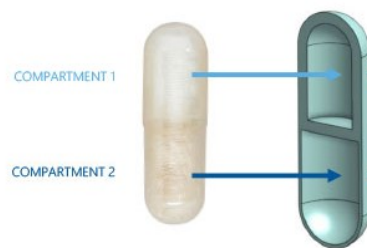


Fig. 5. Estructura de cápsula comercializada por Multiply Labs

En los últimos dos años, el mercado ha experimentado un gran aumento, desde 2018 ha tenido una tasa de crecimiento anual del 7%, y se espera, según el estudio del Informe de Estadísticas de la Industria de Estados Unidos, que el sector alcance un valor de 437 millones de dólares en 2025⁸.

Además, se están investigando sistemas de liberación local como parches impresos por 3D, implantados directamente en el órgano tumoral y compuestos de ácido poli(láctico-coglicólico), policaprolactona y 5-fluorouracilo para evitar una liberación sistémica de dichos fármacos quimioterápicos y los consecuentes efectos secundarios⁹. Gracias a dicha tecnología, permite la manipulación de la geometría del parche y de la cinética de liberación, consiguiendo mantener el tratamiento durante un total de 4 semanas. Tras este período dicho parche se biodegrada en el cuerpo.

1.4. Diseño de fármacos por impresión 3D, control de las cinéticas de liberación del principio activo¹⁰

Como ya se ha nombrado anteriormente, la impresión en 3D se puede utilizar para la fabricación de sistemas sólidos para vía oral. El uso de dicha tecnología permite la obtención de distintos perfiles de liberación de los fármacos adaptados a cada paciente, que con los métodos de fabricación convencionales, no sería posible. Esto es posible debido a que cada

sistema contiene características únicas, los cuales pueden contener varios principios activos con diversas configuraciones de diseño y conteniendo dosis personalizadas.

Especialmente, el control cinético de la liberación de los fármacos es aplicado en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la diabetes, las condiciones cardiovasculares y las infecciones principalmente¹⁰. En muchos casos, en la fabricación convencional, los fármacos se fabrican en la misma forma de dosificación por conveniencia mediante combinaciones de diseños de liberación inmediata de dosis fijas. Sin embargo, las dosis seleccionadas o la liberación simultánea de los medicamentos no son óptimas para la absorción o para la obtención de los efectos terapéuticos deseados.

Los sistemas de liberación más comunes consisten en un principio activo encapsulado en un polímero no biodegradable en el cual los poros que dejan dicho polímero (actuando como membrana) hacen que la liberación del principio activo esté controlada por la difusión. También el otro grupo está constituido por polímeros biodegradables en los cuales la matriz se erosiona y degrada a la vez que se libera el fármaco. En este segundo caso la liberación del fármaco está controlada por la erosión y por la difusión.

Como ejemplos del segundo caso, sistemas en forma de cápsula. Actualmente existen varios diseños en investigación con estructuras internas diferentes: constituida por varias capas, las cuales contienen distintos fármacos; o incluso, se puede fabricar una cápsula que contenga otra más pequeña en su interior y que cada compartimento tenga un fármaco distinto (DuoCaplet). Ambas estructuras muestran distinta cinética de liberación debido a que depende, principalmente, del mecanismo de difusión de los fármacos y de la disolución de los polímeros, es decir, por erosión superficial, por lo que está regida por las diferentes interacciones de los fármacos con el medio.

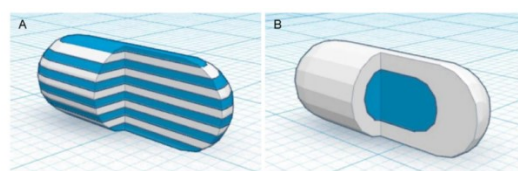


Fig. 6. Ejemplo de diseño de cápsulas
A. Multicapa; B. DuoCaplet¹⁰

En el caso de los dispositivos multicapa, la liberación de ambos fármacos es simultánea e independiente de la naturaleza o del pH de los medios de disolución. Sin embargo, en la estructura DuoCaplet, el fármaco incorporado en la capa externa se libera primero y la liberación del medicamento de la capa interna comienza cuando la capa externa está prácticamente disuelta. Por lo que es posible diseñar una liberación rápida o retardada del fármaco dependiendo del compartimento en el que se encuentre y se puede establecer un tiempo de demora para la liberación del compartimento interno dependiendo de las características de la capa externa como la variación del grosor. Por lo que es factible diseñar dispositivos con perfiles de control de liberación de dos fármacos mediante una cuidadosa selección de estructura interna de los sistemas.

El control de la cinética de la liberación del fármaco, permite cargar los sistemas dispensadores con fármacos incompatibles químicamente ya que pueden aislarse en diferentes secciones y por tanto, que se liberen cuando se desee, como el ejemplo que se ha visto en el apartado anterior.

Es común que el polímero utilizado sea menos soluble en agua que el fármaco, por lo que cuanto más se reduce la cantidad de dicho polímero se producirá un aumento en la cinética de liberación del fármaco, como consecuencia de ello, se concluye que el aumento de la concentración del fármaco aumenta la tasa de liberación.

También es importante tener en cuenta la geometría de los dispositivos impresos en 3D para ser administrado por vía oral ya que las formas arqueadas y alargadas son más fáciles de tragar para el paciente que las tabletas redondas planas, que son más fáciles de imprimir debido a la gran superficie en contacto con la placa de construcción. Además, el proceso de impresión de varios productos farmacéuticos al mismo tiempo reduce la variabilidad de la impresión una por una.

2. OBJETIVO DEL TRABAJO

Responder a la pregunta científica de si la fabricación de fármacos mediante impresión 3D será el futuro de la medicina personalizada y si sustituirá a las tecnologías de fabricación de los fármacos actuales.

3. MÉTODOS EMPLEADOS PARA LA ELABORACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA MEMORIA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el tema en bases de datos (web of science, scopus, etc.) y en otras páginas web de calidad contrastada.

4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos se pueden incorporar al organismo por varias vías que han sido tradicionalmente divididas en: enteral, parenteral y tópica¹¹.

La **vía enteral o vía digestiva** consiste en la administración del fármaco en el tubo digestivo para que sea absorbido a través de la mucosa gastrointestinal, pase a la circulación sistémica y se distribuya en el organismo. Comprende las vías oral, sublingual, gastroentérica y la vía rectal. Es la vía más antigua de las utilizadas, además es la más segura, económica y, generalmente, es la más conveniente y aceptada por el paciente.¹²

La **vía parenteral** consiste en la administración del fármaco a través de una inyección en el torrente sanguíneo o en un tejido de donde es absorbido. Incluye las vías intramuscular, intravenosa, intraarterial, subcutánea e intradérmica.

La **vía tópica** busca fundamentalmente el efecto a nivel local mediante la administración del fármaco directamente en el lugar donde debe hacer el efecto. Incluye la administración de fármacos por la piel y las mucosas como las de la boca, ojos, oídos...

Además, existen otro tipo de vías menos utilizadas pero no por ello menos importantes.

La **vía respiratoria** permite la utilización farmacológica de sustancias aerosolizables. Incluye la vía intratraqueal, se utiliza en situaciones urgentes, y la intraalveolar, cuyo uso más frecuente es a través de aerosoles.

5. TIPOS DE FÁRMACOS PARA VÍA ENTERAL

5.1. Cápsulas

Se trata de cuerpos huecos que se administran de forma oral, en los cuales, en su interior, se encuentran uno o varios fármacos.¹¹ Es la segunda forma farmacéutica más utilizada, después de los comprimidos.¹³



Fig. 7. Forma farmacéutica de cápsulas.¹³

La cubierta externa se obtiene por moldeo de diversos materiales como la gelatina, pudiéndose obtener una textura dura o blanda, dependiendo de la cantidad de glicerina que se añada, ajustándose al tamaño y formas deseadas. La aportación de glicerina en las cápsulas supone una mayor suavidad y elasticidad, además de facilitar la ingesta de éstas.¹³

Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación y que tiene la ventaja de que se pueden volver a abrir. Generalmente, se utilizan para introducir fármacos en polvo u otras formas, menos comunes, como granulados, microcápsulas o comprimidos. Sin embargo, las cápsulas blandas no se pueden abrir ya que están constituidas por una sola sección y son selladas después de la dosificación. Éstas se utilizan para meter líquidos oleosos.

Ventajas

Las cápsulas tienen la capacidad de disolverse rápidamente en presencia de los líquidos gástricos y conseguir una absorción variable. Además, permiten sistemas de liberación controlada, tienen una elevada resistencia física, son capaces de proteger el fármaco de los agentes externos a excepción de la humedad. También presentan las características de aumentar la biodisponibilidad del fármaco libre no encapsulado y son capaces de enmascarar los sabores desagradables de algunos fármacos.

Desventajas

Uno de los mayores inconvenientes es que las cápsulas deben de mantenerse en unas condiciones determinadas de temperatura y humedad. Además, existen limitaciones en el contenido, ya que, no se pueden encapsular fármacos sólidos muy compactos, sólidos eflorescentes, higroscópicos, que reaccionen con la cubierta, que disuelvan la cubierta, que impermeabilicen la cubierta. Y presentan limitaciones en su aplicación debido a que no se pueden fraccionar si se quisiese administrar una dosis menor.

El coste de fabricación de las cápsulas es mayor en comparación con otras formas farmacéuticas.¹³

5.2. Comprimidos

Se trata de una forma sólida que puede contener uno o varios fármacos. Se administra oralmente aunque puede administrarse por otras vías como la sublingual, la bucal, la rectal o la vaginal.¹¹

Se pueden obtener por compresión y por aglomerado¹⁴, consiguiendo comprimidos de tamaños y formas variables para poder adecuarse a una dosificación exacta en un sitio específico y así tener un uso adecuado.



Fig. 8. Forma farmacéutica de comprimido¹⁴

En el proceso de compresión deben encontrarse todos los ingredientes secos, en polvo o granulado, con un tamaño de las partículas uniforme. Si no se consigue, se obtienen comprimidos pobres en principio activo debido a que durante las operaciones de fabricación, las mezclas de polvos de diferente tamaño de partícula pueden separarse debido a sus distintas densidades, lo cual provoca que no se distribuyan uniformemente. Mediante la fabricación por granulado se evita, debido a la uniformidad de las partículas que permite que haya la misma dosis de principio activo en cada comprimido.¹⁴

Generalmente los comprimidos están compuestos, además del principio activo, de diluyente-ligante para mantener la forma del comprimido y darle resistencia mecánica. Los más utilizados son: la lactosa, el fosfato de calcio dibásico, la sacarosa, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polímero de povidona) y celulosa modificada (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa).

A menudo, para favorecer la dispersión del comprimido una vez ingerido, es necesario un desintegrante. Algunos diluyentes-ligantes, como el almidón y la celulosa, también son disgregantes.

También se pueden agregar pequeñas cantidades de lubricantes para favorecer el proceso de fabricación como el estearato de magnesio y el estearato de calcio.

Ventajas

Los comprimidos son simples y fáciles de usar, pueden ser diseñados para proteger los medicamentos inestables o para disimular el mal sabor de algunos principios activos. Se pueden diseñar con distintos colores, marcas en relieve e impresión para facilitar el reconocimiento. Además, proporcionan una dosis exacta de ingrediente activo.

Tienen grandes cualidades para su almacenamiento.

Desventajas

Algunos medicamentos que se absorben en el tracto gastrointestinal requieren altas dosis o se deben de administrar por inyección debido a la baja absorción en dicha zona, lo que puede suponer la baja biodisponibilidad oral de algunos fármacos.

Además, no todos fármacos son aptos para la administración por vía oral en forma de comprimido debido a varios factores. Por ejemplo, la vía oral no es adecuada para

medicamentos degradables en condiciones gástricas, tampoco, para los que requieren una acción rápida o que tienen graves efectos secundarios. Por ejemplo, la insulina puede desnaturalizarse por los ácidos del estómago por ello no puede administrarse por vía oral. También existen otros medicamentos que pueden ser desactivados en el hígado. Para disminuir la posibilidad de que dichos fármacos se desactiven, se administran por la vía sublingual debido a que se absorben a través de la mucosa oral siendo así menos susceptibles a que pasen por el hígado y por lo tanto, que sean desactivados.

5.3. Comprimidos de disolución bucal

Se trata de comprimidos que se disuelven en la lengua y que tienen el objetivo de actuar localmente sobre la mucosa. Se utiliza especialmente para pacientes que experimentan dificultad para tragar o para los casos en los que el paciente opone resistencia al tomarse la medicación y se deben de asegurar de la correcta administración ya que es una forma más sencilla de introducir el fármaco al organismo.



Fig. 9. Forma comercial de un comprimido de disolución bucal¹⁵

Los fármacos que se pueden administrar por esta vía son varios como antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o estimuladores de la salivación (clorato potásico)¹⁶.

Los procesos utilizados para su fabricación requieren una menor presión que las tabletas tradicionales debido a que así se consigue que sean lo suficientemente frágiles como para desintegrarse rápidamente en la boca.

Generalmente, además de los fármacos se suelen añadir lubricantes como el estearato de magnesio con el objetivo de reducir la cantidad de material que puede adherirse a la pared de la matriz donde se conforman. También, se suele añadir sustancias para facilitar la desintegración, como la crospovidona, y agentes aglutinantes que ayudan a sentir el medicamento en la boca, como la celulosa microcristalina.

Ventajas

Este tipo de comprimidos tienen la característica de que actúan más rápido que otros comprimidos o que las cápsulas. Además, no requieren de agua para su ingesta, lo que hace que sean mucho más cómodos de consumir. También, existe un menor riesgo de asfixia durante la administración oral, lo que los hace más seguros.

Desventajas

A pesar de sus ventajas, los comprimidos de disolución bucal suelen tener baja resistencia física lo que hace que sean frágiles y por ello pueden requerir ser acondicionados individualmente y no deben almacenarse en acondicionamientos diferentes a las recomendadas. El almacenamiento debe adecuarse a las condiciones adecuadas debido a que el exceso de humedad en el ambiente puede provocar una inestabilidad física¹⁷. Además, presentan una capacidad limitada para incorporar concentraciones altas de principio activo. A estas desventajas se le suma su elevado coste de producción.

Además, debido a su higroscopicidad se debe recomendar que el paciente tenga las manos secas cuando vaya a tomar el comprimido, sobre todo en los liofilizados.

6. TÉCNICAS ACTUALES CONVENCIONALES EN LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS Y COMPRIMIDOS PARA VÍA ORAL

6.1. Métodos clásicos

La fabricación de comprimidos convencionales se realiza mediante los métodos de compresión directa y granulación por vía seca/húmeda. Mediante éstos métodos se obtienen comprimidos con la suficiente dureza para resistir la manipulación y el transporte. Sin embargo, suelen desintegrarse muy lentamente¹⁸.

6.1.1. Compresión directa

Este proceso consiste en la aplicación de una fuerza externa a un conjunto de partículas individuales con el objetivo de conseguir un compactado estable.

Sin embargo, no es fácil conseguir dicho objetivo debido a que hay que tener en cuenta varios factores. El tipo de desintegrante y su proporción son de primordial importancia. Otros factores a considerar son la distribución del tamaño de partículas, el ángulo de contacto, la distribución del tamaño de los poros, la dureza del comprimido y la capacidad de absorción de agua que afectaran a la desintegración. Además, la mezcla a comprimir debe tener propiedades de flujo adecuadas y cohesionarse bajo presión. Por todo ello, existen pocos fármacos eficaces y fáciles de implementar a nivel industrial.²⁰



Fig. 10. Proceso de compresión directa¹⁹

La compresión directa representa la técnica de fabricación de tabletas más simple y a la vez más costosa ya que a las condiciones nombradas anteriormente, se le suma, el coste elevado de las máquinas necesarias para su elaboración y fabricación.²¹

A pesar de ello la compresión directa permite mejorar las características de tabletas de rápida disolución mediante el uso de excipientes adecuados como superdesintegrantes y compuestos efervescentes, además de compuestos inorgánicos o compuestos orgánicos insolubles que facilitan su rápida desintegración.

Las formulaciones patentadas basadas en esta tecnología son: OraSolv® y DuraSolv® (Cima Labs, Inc.), OraVescent® (Cephalon Inc.), Qdis® (Phoqus Pharmaceuticals Ltd), Zipllets technology® (Eurand) y AdvaTab® (Eurand/Novartis Consumer Health SA), siendo las más importantes las dos primeras.²¹

Tecnología Orasolv^{18,21}

En esta tecnología se emplea la compresión directa sin requerimientos tecnológicos especiales mediante la utilización de excipientes efervescentes y agentes enmascaradores del sabor.

A partir de polímeros como la etilcelulosa, metilcelulosa o resinas acrílicas o metacrílicas se elaboran unas micropartículas en las cuales se dispersa el principio activo con otros excipientes como manitol y óxido de magnesio consiguiendo enmascarar el sabor del principio activo. El manitol y el óxido de magnesio facilitan la liberación del principio activo de la capa de polímero.

El proceso consiste, primero, se realiza la mezcla, se seca una hora a 50 °C, se tamiza y se vuelve a secar una hora a 60 °C. Posteriormente, se mezclan las micropartículas formadas, los excipientes efervescentes y otros excipientes, como saborizantes, aromas y lubricantes. Por último, se comprime la mezcla.

Generalmente, se aplican presiones bajas en la compresión para evitar la ruptura de las microcápsulas que tendría como consecuencia la posibilidad de apreciar el mal sabor del fármaco. Además, el empleo de bajas presiones en el proceso favorece la reducción de los tiempos de disgregación. Estos tiempos pueden variar entre 6 y 40 segundos, dependiendo, también, del tamaño del comprimido. Como desventaja, los comprimidos que se obtienen presentan muy poca dureza lo que requiere la utilización de una máquina emblistadora especial.

Tecnología Durasolv¹⁸

Esta técnica emplea la compresión directa, se utilizan excipientes hidrosolubles en forma de pequeñas partículas con el objetivo de que presenten gran área superficial para aumentar la velocidad de disolución. La incorporación de gran proporción de estas partículas provoca la disgregación del comprimido debido a la rápida disolución de sus componentes.

Esta técnica permite utilizar presiones más altas durante el proceso de compresión que la tecnología Orasolv®. Como consecuencia se obtienen comprimidos de mayor dureza manteniendo unos tiempos de disgregación menores al minuto. El aumento en la fuerza de compresión reduce la porosidad del comprimido lo cual disminuiría la velocidad de disolución pero esto se ve compensado por la elevada área superficial de los excipientes. Además, provoca una producción más rápida y con un menor coste, un acondicionamiento más sencillo, pudiéndose utilizar máquinas emblistadoras que se emplean para acondicionar formas sólidas tradicionales.

Un inconveniente de esta tecnología es que no permite incorporar altas dosis de principios activos ya que se podría formar una estructura menos soluble que retrasaría la disgregación del comprimido. Además, cuanto mayor es la dosis del principio activo se favorece la pérdida de la integridad estructural en gránulos recubiertos o microcápsulas al utilizar altas presiones en la compresión, lo que se vería reflejado en la posibilidad de apreciar el mal sabor del fármaco.

6.1.2. Granulación por vía seca/húmeda

Otro método común es la granulación, basada en la compresión de gránulos. En la cual, mediante un proceso húmedo, seco o fundido, los gránulos se mezclan con un superdesintegrante y otros excipientes adecuados y, posteriormente, se compacta la mezcla obteniendo comprimidos capaces de desintegrarse rápidamente en la boca.

La velocidad de desintegración de la tableta depende de la dureza de ésta pudiéndose conseguir un amplio rango de velocidades.

Las formulaciones patentadas basadas en esta tecnología son: WOWTAB® (Yamanouchi Pharma), FlashTab® (Prographarm Group/Ethypharm), y Frosta® (Akina, Inc.).²¹

Tecnología Wowtab

Esta técnica lleva a cabo una mezcla de azúcares con una alta capacidad de disgregación mediante la granulación, recubriendo el azúcar con peores características plásticas pero más soluble con otro azúcar que presenta mayor plasticidad. Durante el proceso de granulación, o en una etapa de mezclado posterior, se añade el principio activo junto con otros excipientes.

Se utilizan ciertos azúcares que presentan las propiedades adecuadas en cuanto a disgregación y a compresibilidad. Para un resultado óptimo, la proporción de azúcares con un comportamiento plástico como la maltosa, sorbitol, trehalosa y maltitol es de un 5 a un 10% del peso total del comprimido¹⁸. Los azúcares con características poco plásticas utilizados son el manitol, lactosa, glucosa, sacarosa y eritriol.

A través de esta técnica se obtienen comprimidos con las adecuadas características de dureza entre 30 y 50 N que permiten el uso más fácil a la hora de realizar el acondicionamiento de estas formas farmacéuticas¹⁸. Además se obtienen comprimidos que presentan disgregaciones que varían entre 20 y 40 segundos.

Tecnología Flashtab

Mediante esta tecnología, los comprimidos se obtienen a través del proceso tradicional de granulación en húmedo o en seco y la posterior compresión. Primero se obtienen microgranulos compuestos por los excipientes, que sólo contienen agentes disgregantes¹⁸, a través del proceso de granulación. Posteriormente, a dichos microgranulos, se adicionan cristales del principio activo y, por último, se realiza la compresión de la mezcla.

Los agentes disgregantes se basan, principalmente, en agentes desintegrantes y agentes de hinchamiento. Como agentes desintegrantes son utilizados celulosas modificadas como la carboximetilcelulosa y, respecto a los agentes de hinchamiento, se emplean almidones y almidones modificados tales como el almidón carboximetilado. Además, este tipo de medicamentos pueden presentar otros excipientes hidrófilos empleados para facilitar la entrada de agua en el comprimido como azúcares y polialcoholes.²¹

Con esta tecnología se obtiene una suspensión de gránulos que es fácil de tragar después de que la tableta se desintegre en la boca.

6.2. Métodos basados en el empleo de técnicas de liofilización^{18,21}

La liofilización es uno de los métodos más utilizados en la elaboración de comprimidos bucodispersables. El proceso de liofilización consiste en la congelación hasta muy bajas temperaturas y la posterior pérdida del disolvente utilizado en su fabricación por sublimación¹⁸.

Los fármacos obtenidos por esta técnica se forman a partir de una suspensión con el principio activo y otras sustancias como la gelatina, dextranos o alginatos. Posteriormente, se produce

la liofilización, que una vez sublimada el agua usada como disolvente, se obtiene una matriz porosa, la cual contiene el resto de excipientes, edulcorantes y agentes saborizantes. Por último, los comprimidos liofilizados se empaquetan en un blíster de PVC o aluminio.

Esta tecnología presenta limitaciones, los principios activos deben ser insolubles en agua, que presenten un pequeño tamaño de partícula y sean estables en suspensión. En este proceso se utilizan principios activos como desloratadina, diazepam, piroxicam, loperamida, loratadina, enalapril, clonazepam, rizatriptan, domperidona, famotidina, clorfeniramina, ondansetron.¹⁸

Además, la formulación se encuentra limitada debido a que las sustancias hidrosolubles durante una rápida congelación tienden a formar mezclas eutécticas. Esto tiene como consecuencia que se forme una estructura cristalina inestable que posteriormente se rompe al producirse la sublimación. Esta ruptura puede ser evitada mediante la adición de ciertas sustancias con un alto grado de cristalinidad como el manitol o de resinas de intercambio iónico.

El fármaco formado, se caracteriza por alto grado de porosidad, favoreciendo la rápida absorción de agua y por lo tanto, que se diluya, liberando el fármaco incorporado. Sin embargo, presenta alta fragilidad, bajo peso y baja estabilidad a altas temperaturas y elevados niveles de humedad por lo que el acondicionamiento debe garantizar su integridad y aislarlo de la humedad ambiental. Además, este proceso presenta elevados costes de elaboración.

Algunas tecnologías basadas en el proceso de liofilización para la preparación de tabletas orales de disolución rápida son las siguientes: Zydis® (Cardinal Health), Quicksolv® (Janssen Pharmaceutica) y Lyoc® (Farmalyoc)²¹.

Tecnología Zydis

El método Zydis® lleva en el mercado desde 1986 y es la tecnología pionera de disolución rápida. El proceso de fabricación se basa en la preparación de la suspensión mediante la dispersión del fármaco en la matriz. Por lo general, la estructura de la matriz está formada por una combinación de polímeros solubles en agua (gelatina) y un poliol (manitol). Además, debe estar formada por un

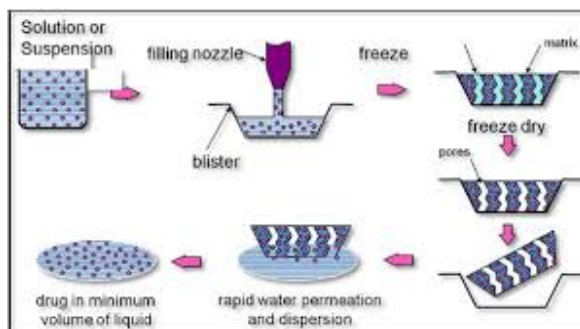


Fig.11. Esquemización del proceso Zydis²⁰

material que pueda liofilizarse y que aporte suficiente dureza para que permita su acondicionamiento posterior en el blister mediante un método diseñado para asegurar la homogeneidad durante el llenado. La suspensión se vierte en un blister y ésta se congela y se liofiliza. Posteriormente, se sellan mediante papel laminado de aluminio.

Esta tecnología es adecuada para medicamentos de baja solubilidad ya que se liofilizan más fácilmente.

Tecnología quicksolv

La tecnología QuickSolv® crea una matriz porosa sólida por congelación de una dispersión acuosa con los componentes de dicha matriz.^{18,21} Posteriormente, se elimina el agua mediante

extracción con solvente (generalmente un alcohol) en exceso. Los excipientes utilizados suelen ser aminoácidos como la glicina y el principio activo debe ser insoluble en el solvente.²¹

Tecnología Lyoc

El método Lyoc® se basa en la liofilización del principio activo nanoparticulado y de los excipientes deseados. Primero, se preparan las nanopartículas constituidas por el fármaco, utilizando molienda mecánica, precipitación u otra tecnología adecuada. Posteriormente, la superficie de las nanopartículas es recubierta mediante un proceso de adsorción con uno o más estabilizadores (tensioactivos, polímeros naturales, fosfolípidos, azúcares y derivados del azúcar)²¹. Este aumento de superficie permite que el fármaco se disuelva rápidamente formando una suspensión de nanopartículas y es absorbido inmediatamente después de la administración. La mezcla se deposita directamente en el blíster, que posteriormente, es sellado.

Esta tecnología es utilizada en la preparación de formas sólidas de dosificación rápida de fármacos poco solubles con la adición de excipientes solubles en agua o dispersables.

Además las formas preparadas con esta tecnología tienen un alto grado de resistencia a la tracción, lo que evita problemas de envasado.²¹

7. TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D EN EL MERCADO^{7,8}

La evolución de la impresión 3D ha llevado al surgimiento de nuevas tecnologías que presentan diferentes características en la forma de fabricación que derivan a la distinta forma de depositar el material. Las principales tecnologías utilizadas para la fabricación de medicamentos son:

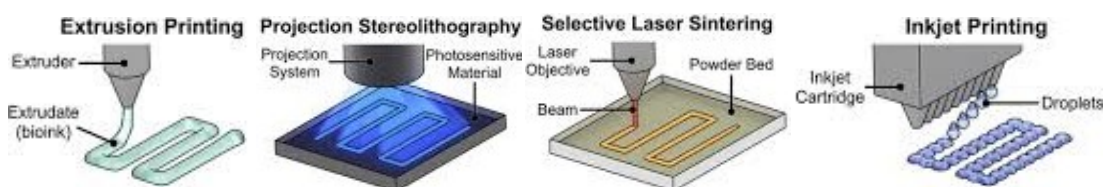


Fig. 12. Esquematización de la forma de deposición de material de las principales tecnologías de obtención de medicamentos²²

7.1. Modelado de deposición fundida (FMD)

Es la tecnología de impresión 3D más utilizada debido a la amplia gama, tanto de objetos tridimensionales que se pueden imprimir, como de materiales que se pueden utilizar.

Consiste en un proceso de extrusión a través de una boquilla o "nozzle", en el cual los filamentos, que suelen estar cargados con medicamentos, se conducen mediante un sistema de engranajes a un calentador para que sean fundidos. El material extruido sale por la boquilla en forma de finos filamentos depositándose selectivamente y capa a capa para formar la pieza que se va solidificando inmediatamente.



Fig. 13. Impresora FDM²³

Para la FDM se utilizan equipos simples y económicos. Además, existe gran diversidad de filamentos de entrada. Generalmente, se utilizan filamentos de polímeros termoplásticos como el ácido poliláctico (PLA), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o acetato de polivinilo (PVA)^{7,8}. Aunque también se pueden utilizar suspensiones o siliconas.

Sin embargo, esta tecnología requiere controlar el ajuste de temperaturas de extrusión para que esto no afecte a los ingredientes activos, ya que a altas temperaturas podrían dañarse.

Además, presenta gran dificultad de reproducibilidad de los filamentos extruidos, que como consecuencia, se ve afectada la reproducibilidad del objeto impreso. En adicción, debido a que el material extruido suele ser más viscoso que el inyectado, disminuye la velocidad de impresión.

7.2. Extrusión directa a partir de polvo

La patente de esta técnica la tiene la compañía farmacéutica FabRx[®], consiste en un proceso similar al anterior, con la diferencia de que no utiliza materiales fundentes. Consiste en la extrusión de material en polvo compuesto por una mezcla del fármaco y de excipientes a través de una boquilla utilizando un extrusor de tornillo sin fin.⁸

Se utiliza principalmente para obtener fármacos con una alta carga de medicamentos y con una alta desintegración debido a la porosidad de los materiales. Permite la producción de medicamentos y dispositivos médicos en un proceso de un solo paso para crear formas de dosificación de liberación sostenida o retardada.²⁵

7.3. Estereolitografía (SLA)

La estereolitografía o también conocida como fotopolimerización, consiste en la utilización de rayos ultravioleta u otras fuentes de luz de alta energía para inducir reacciones de polimerización, es decir, para la solidificación de resinas o de materiales líquidos. En el momento en que una capa solidifica, la plataforma de elevación desciende para posicionarse a la altura de una nueva lámina de resina líquida, iniciándose otra vez el procedimiento, hasta terminar elaborando el producto tridimensional capa por capa.²⁷

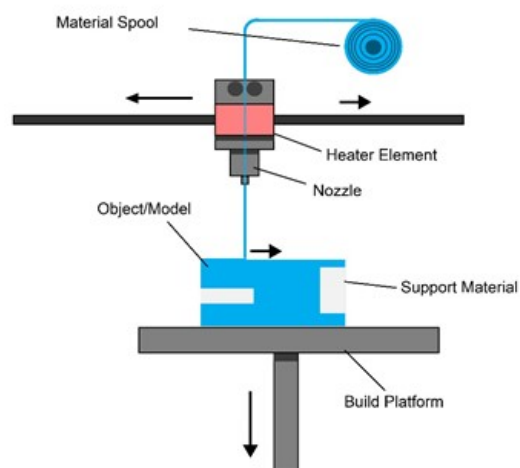


Fig.14. Esquematización de la impresora FDM²⁴



Fig. 15. Impresora de FabRx²⁵

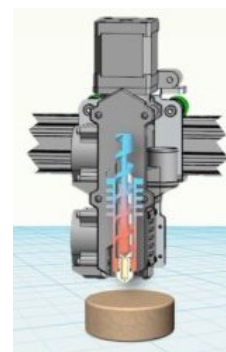


Fig. 16. Esquema de impresora de extrusión directa a partir de polvo²⁵

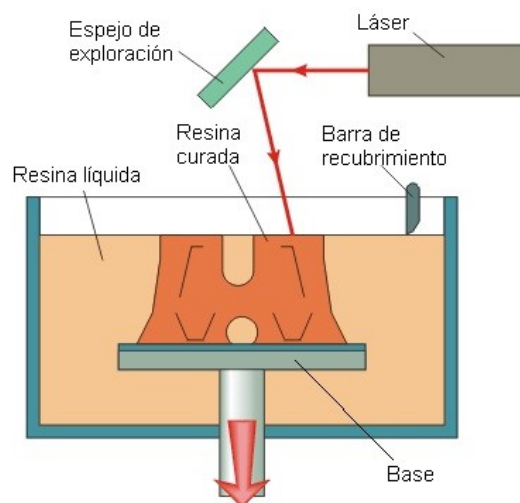


Fig.17. Esquematización de la impresora SLA²⁶

En el caso de esta tecnología, los medicamentos pueden incorporarse a la red de polímeros para producir píldoras cargadas con ingredientes activos o para desarrollar sistemas médicos de liberación sostenida. Esta tecnología es la que mejor permite la combinación de diferentes fármacos. Además, utiliza las impresoras 3D más rápidas y de mayor resolución disponibles. Sin embargo, la limitación principal de esta técnica es la necesidad de materias primas fotopolimerizables, que son relativamente poco frecuentes en la fabricación farmacéutica. Además, la resina residual puede suponer un riesgo toxicológico debido a que el material es químicamente distinto del producto impreso y puede contener grupos funcionales que pueden provocar interferencias estructurales.



Fig. 18. Impresora SLA²³

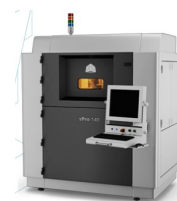


Fig. 19. Impresora SLS²³

7.4. Sinterización selectiva por láser (SLS)

La fabricación de una píldora 3D con esta tecnología consiste en la fusión, mediante un láser, de una mezcla de polvos constituidos por ingredientes activos con algunos copolímeros.

El uso de esta técnica permite la creación de medicamentos con diversas características que permiten la dosificación del principio activo con una liberación controlada.

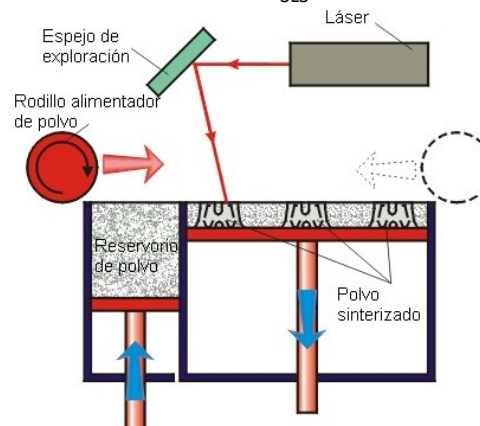


Fig. 20. Esquematización de la impresora SLS²⁶

7.5. Impresión mediante chorro de tinta

Esta técnica consiste en la creación de un flujo continuo de tinta (compuesta por fármacos y excipientes) mediante la utilización de una bomba de alta presión que dirige la tinta líquida por un orificio. El flujo de líquido, en contacto con un cristal piezoeléctrico, se rompe en gotas a una velocidad y tamaño determinados y a intervalos regulares de tiempo. A través de la creación de un campo electrostático se consigue controlar dichos parámetros, y además, se consigue que las gotas queden cargadas y separadas entre ellas minimizando su repulsión electrostática siendo posteriormente dirigidas al sustrato¹⁸.

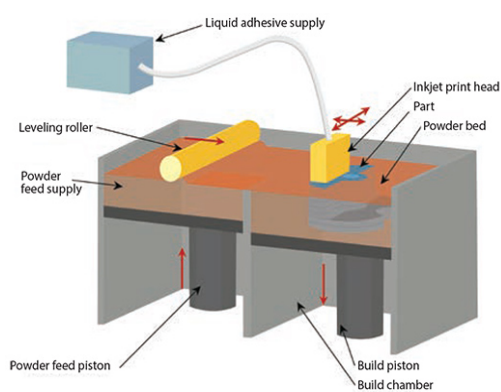


Fig. 21. Esquematización del cabezal piezoeléctrico²⁸

Ello permite funcionar a temperatura ambiente, con líquidos no muy volátiles y biocompatibles, lo que hace posible que ésta técnica sea adecuada para el desarrollo de dispositivos de administración de fármacos²⁹.

8. POLÍMEROS USADOS EN LA IMPRESIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE IMPRESIÓN 3D³⁰

Los polímeros utilizados para la impresión de fármacos se pueden clasificar en función de la temperatura en: termoeestables, termoplásticos y elastómeros.

Los termoeestables son infusibles e insolubles.

Los termoplásticos se dividen en amorfos, que presentan únicamente transición vítrea, y los semicristalinos, que presentan transición vítrea y fusión.

Y por último, los elastómeros poseen propiedades intermedias entre los termoeestables y los termoplásticos.

Además, también pueden ser usados hidrogeles, polímeros funcionales, mezclas de polímeros, materiales compuestos y materiales biológicos.

Cabe destacar que los polímeros más utilizados para la fabricación de fármacos mediante impresión 3D son: ácido poliláctico (PLA), alcohol polivinílico (PVA), poli caprolactona (PCL), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinil pirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG).³¹

Las tecnologías de impresión en 3D basadas en la extrusión, como FMD, emplean filamentos cargados de fármacos de polímeros biocompatibles como PVA (acetato de polivinilo), poli (etileno-co-alcohol vinílico) y PCL (policaprolactona). Además, ciertos hidrogeles presentan un papel importante en este tipo de tecnologías para permitir que a través de estímulos se consiga la liberación de fármacos en un momento determinado ya que estos materiales sensibles pueden responder a un estímulo externo (ej., luz, campo magnético, corriente eléctrica, etc.) ya que, por ejemplo, es frecuente el diseño de cápsulas con una cubierta de un polímero como PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico)) y un núcleo constituido con hidrogel y biomoléculas terapéuticas en su interior. Dicha cápsula, permite la liberación programable debido a que puede contener también nanopartículas de oro por ejemplo en la parte externa permitiendo la ruptura selectiva de la cápsula de PLGA mediante un láser de irradiación que hace que el oro absorba dicha irradiación convirtiendo esa luz a calor y degradando el PLGA produciéndose la liberación del principio activo contenido en el interior del PLGA. Ello es debido a que las nanopartículas de oro absorben la radiación láser calentando el polímero y facilitando su degradación y la consecuente liberación del principio activo. Con ello se consigue tener un sistema de liberación activable a demanda mediante el empleo externo de luz. Para ciertas patologías es interesante activar la liberación de un fármaco sólo en aquel momento en el que la terapia es necesaria (por ejemplo en desarreglos hormonales, dolor, etc.)

Concretamente, para la tecnología FMD se utilizan materiales como polímeros termoplásticos, suspensiones o siliconas. Sin embargo, los polímeros termoplásticos presentan cierta limitación ya que se requieren temperaturas de fusión elevadas, lo que puede provocar la descomposición de ciertos fármacos.

Para la utilización de ciertos polímeros aprobados para la liberación de fármacos se hace necesaria su combinación para mejorar tanto la procesabilidad como la formación del

filamento. Un ejemplo de ello son los polímeros Eudragit® y Soluplus® que se mezclan por fusión junto con otros polímeros como el poli(óxido de etileno).^{30,32}

A diferencia de la tecnología de modelado por deposición fundida, la extrusión por los medios de bioplotting 3D no requieren temperatura elevada por lo que es un gran atractivo inexplorado como técnica de impresión 3D para productos farmacéuticos.

La tecnología bioplotting 3D es la utilización de técnicas similares a la impresión 3D para combinar células, factores de crecimiento y biomateriales para fabricar piezas biomédicas que imitan al máximo las características de los tejidos naturales.³⁴

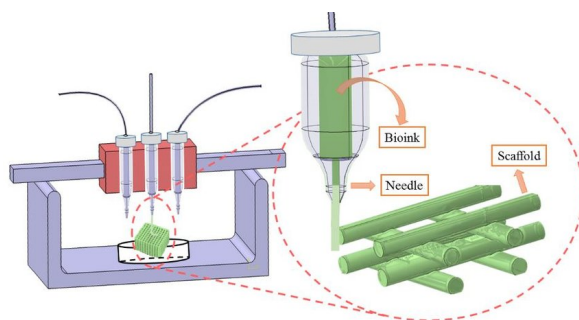


Fig. 22. Esquema de bioplotting 3D³³

Además, para la fabricación de andamios en ingeniería de tejidos y en la liberación de fármacos se puede utilizar la extrusión directa a partir de polvo con polímeros como PLA y PLGA ya que permiten la fácil impresión y de alta resolución debido a la microporosidad del PLA.

A pesar de que la estereolitografía y en la sinterización selectiva por láser son unas de las tecnologías más importantes en la impresión 3D de hidrogeles estructurados, los fotopolímeros son poco comunes en el sector de la industria farmacéutica en su aplicación para los sistemas de liberación de medicamentos.

Un ejemplo de utilización de fotopolímeros es en la fabricación de tabletas cargadas de fármacos que presentan características de liberación utilizando PEGDA (polietilenglicol diacrilato) como monómero con TPO (óxido de difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfina) como fotoiniciador y 4- ácido aminosalicílico y paracetamol como fármacos modelo.

Aprovechando la mayor resolución de la impresión por inyección de tinta, la inyección de material permite la fabricación de micropartículas cargadas de fármacos con alta precisión y variabilidad en la geometría, a partir de polímeros como POC (poli (1,8-octanediol-co-citrato)) junto a fosfato β -tricálcico que son utilizados para la fabricación de estructuras jerarquizadas.

9. EJEMPLOS DONDE EL FÁRMACO IMPRESO MEDIANTE TECNOLOGÍA 3D SUPERA AL CONVENCIONAL

9.1. Comprimidos para el tratamiento del cáncer

El 5-fluorouracilo (FLU) es un fármaco quimioterapéutico capaz de impedir la división celular y provocar la apoptosis³⁵. Ello se debe a que es incorporado al metabolismo celular e interfiere a la pirimidina dañando el DNA y RNA y, por lo tanto, alterando el ciclo celular, ya que éstos indican a la célula cómo realizar una copia de sí misma. Como consecuencia, es utilizado como

fármaco anticanceroso mediante la administración por inyección intravenosa o por perfusión³⁶.

Mediante la impresión en 3D basada en polvo se ha llevado a cabo la fabricación de comprimidos orales de diámetros de 10mm y 13mm cargados con dicho fármaco³².



Fig. 23. Comprimidos para el tratamiento del cáncer³²

Para ello se utilizó una impresora ZCorp® (Z-Corporation, Rock Hill, SC, EE. UU.) con un espesor de capa de impresión de aproximadamente 100 μm .³²

La matriz de la tableta fue compuesta por un polvo que consistía en una mezcla de CaSO_4 (<90%) y polímero de vinilo (<20%) con carbohidratos (<10%), mientras que la solución de unión líquida era una solución acuosa que contenía 2-pirrolidinona, cuya viscosidad es similar a la del agua.³² En la mayoría de los productos la proporción de los ingredientes farmacéuticos no activos afectan a la estabilidad fisicoquímica y velocidad de disolución. El sulfato cálcico proporciona mayor resistencia, precisión y creación de modelos de alta definición. Además el polímero de vinilo utilizado presenta gran estabilidad térmica, ello hace que se pudiera aumentar la concentración del fármaco en la solución. Junto al sulfato cálcico y al polímero de vinilo, los carbohidratos, favorecen la porosidad provocando mayor dispersión del fármaco y por lo tanto, facilita la disolución del fármaco. La 2-pirrolidina actúa como tinta de inyección, la cual juega un papel fundamental en la textura y en las propiedades de unión de las partículas impresas. Esta sustancia permite el acabado suave y rápido sin la necesidad de pasos de procesamiento posteriores.

Una vez finalizado el proceso de impresión por SLA, las tabletas se sometieron a un secado rápido en la caja de construcción, con la finalidad de proporcionar resistencia para que tuvieran la capacidad de soportar el proceso de manipulación. Posteriormente, se procedió a sacarlas del lecho de polvo.

Se continuó con el método de recubrimiento, en cual, a partir de una solución que contenía el fármaco y compuesta por los polímeros hidrófilos SOL (Soluplus®) y PEG (polietilenglicol) se procedió a utilizar la técnica de goteo bajo demanda (*Drop On Demand*), depositando la solución sobre la superficie de la tableta consiguiendo la dispersión homogénea por toda la superficie de las tabletas impresas. Después, las tabletas se colocaron en el horno a 50°C durante 1 h, hasta que el peso de las tabletas se mantenía estable.³²

El proceso se puede aplicar para la fabricación de distintas formas de dosificación oral, como tabletas con diferentes formas. Además, presentan la característica de tener la superficie muy porosa con las partículas de la matriz unidas libremente con el líquido aglutinante, lo que las hace adecuadas para la formulación de formas farmacéuticas de desintegración rápida, como las tabletas de desintegración oral.

A través de la utilización de dicha tecnología se permite la modificación de la liberación del fármaco FLU de las tabletas impresas que se puede modificar para alcanzar el perfil de disolución necesario, simplemente cambiando la composición de la formulación y ciertos parámetros del proceso como el tamaño de las tabletas.

9.2. Comprimidos para tratamientos de enfermedades cardiovasculares e hipertensión

Los fármacos empleados son:

El Atenolol® usado para tratar la hipertensión y también prevenir y/o tratar un ataque cardíaco.

La hidroclorotiazida que es un diurético utilizado para prevenir la absorción de demasiada sal y para tratar a personas con insuficiencia cardíaca congestiva, trastorno renal y cirrosis hepática.

Ramipril® es una enzima utilizada para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva que mejora la función cardíaca después de un ataque cardíaco.

La aspirina es un antiplaquetario que sirve para reducir el riesgo de coagulación de la sangre y los ataques cardíacos.

Por último, la pravastatina (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima) (HMG-CoA) utilizado para reducir el colesterol en sangre y triglicéridos en pacientes hiperlipidémicos y ataques cardíacos.

Dichos fármacos, debido a sus efectos se utilizan en los tratamientos de enfermedades cardiovasculares y de la hipertensión. La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte a nivel mundial. Tradicionalmente, cada principio activo se administra al paciente a través de una forma de dosificación separada que puede llevar a errores en la medicación y además, presenta importantes problemas en el cumplimiento del paciente de su tratamiento.

Como solución a ello, la empresa Cadila Pharmaceuticals Limited® consiguió fabricar el primer policomprimido bajo el nombre comercial de Polycap™.

El policomprimido está constituido por tres compartimentos de liberación sostenida conteniendo pravastatina, atenolol y ramipril, que se encuentran separados físicamente por una cubierta de acetato de celulosa hidrofóbica diseñada para actuar como un portador permeable. Los tres compartimentos se encuentran cubiertos por otro que contiene hidroclorotiazida y aspirina de liberación inmediata.³⁷

Dicha forma farmacéutica se fabrica mediante un sistema de extrusión a temperatura ambiente. Primero se extruyó el acetato de celulosa hidrofóbica, luego se mezclaron los fármacos activos atenolol, pravastatina y ramipril con una matriz hidrofílica (HPMC) y se procedió a extruirlas.

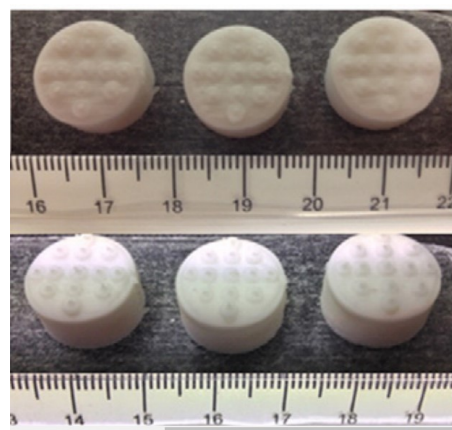


Fig. 24. Fotografía del policomprimido Polycap™³⁷

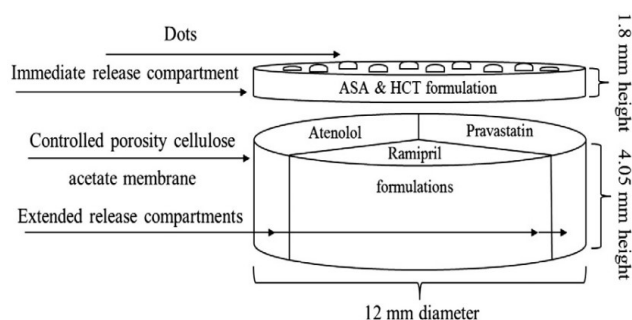


Fig. 25. Diseño estructural del policomprimido Polycap™ constituido por los fármacos atenolol, ramipril, pravastatina, aspirina (ASA) y hidroclorotiazida (HCT)³⁷

Posteriormente, se mezclaron la aspirina e hidroclorotiazida con un desintegrante (almidón glicolato de sodio y otros excipientes) y se extruyeron directamente en la parte superior de los compartimentos de liberación sostenida (ver Fig. 24), para formar un compartimento de liberación inmediata. También, en la parte superior de la tableta se imprimieron una serie de puntos para facilitar la identificación.

9.3. Supositorios para el tratamiento de colitis ulcerosa

Tacrolimus es un fármaco capaz de reducir la actividad del sistema inmunitario. Por ello se utiliza para reducir el riesgo de rechazo en trasplantes alogénicos, en el tratamiento de dermatitis severa, uveítis refractaria después de trasplantes de médula ósea, y en el vitíligo³⁸. Además, en los últimos años se ha demostrado que es eficaz en la supresión de ataques de colitis ulcerativa suprimiendo la inflamación provocada por dicha enfermedad.

Específicamente, la colitis ulcerosa se caracteriza por la inflamación del colon y del recto. Sin embargo, a pesar de ser una condición inflamatoria del tracto gastrointestinal, la mayoría de los nuevos tratamientos son terapias orales. La introducción de los fármacos por esta vía de administración provoca que solo una fracción del medicamento administrado llegue al sitio de acción previsto. Por el contrario, la administración del fármaco por la vía rectal mejora la eficacia terapéutica y seguridad al maximizar las concentraciones del fármaco en el sitio de la enfermedad, reducir los efectos secundarios sistémicos y aumentar la tasa de respuesta.

Actualmente, los supositorios se preparan mediante una técnica de moldeo, que requiere varios pasos y un tiempo largo de endurecimiento. Sin embargo, a través de la tecnología de impresión 3D de extrusión semisólida se ha conseguido imprimir supositorios personalizados al individuo sin necesidad de molde³⁹.

Para ello se procedió a preparar la mezcla de los excipientes lipídicos y del fármaco en las proporciones adecuadas. Se colocó en la placa calefactora hasta que se fundió la mezcla y permaneció bajo agitación magnética hasta la completa solubilización del fármaco. Posteriormente se transfirió a la jeringa de extrusión con una punta de extrusión cónica y se dejó solidificar a temperatura ambiente. Posteriormente, dicha jeringa se colocó en la impresora 3D (M3DIMAKER, FabRx Ltd, Reino Unido). Mediante el software Cura (v 15.04.6, Ultimaker Utrecht, Países Bajos) se transformaron los diseños de supositorios en archivos, imprimiéndose en dos posiciones distintas, vertical y horizontal. Finalmente, se solidificaron a temperatura ambiente y se conservaron a 4°C.

A pesar de que la impresión de los supositorios en el plano horizontal fue más rápida debido a la presencia de un número inferior de capas, las imágenes SEM (microscopía electrónica de barrido) muestran que la forma y la resolución de los supositorios era mejor cuando estaban impresos verticalmente. Esto se debe a que al imprimir el dispositivo

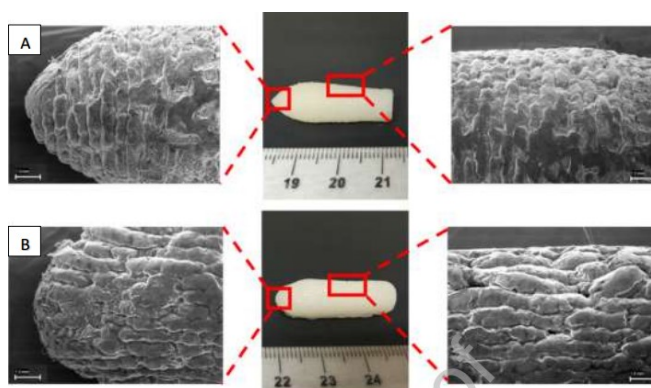


Fig. 26. Imágenes SEM de diferentes secciones de supositorios impresos (A) posición vertical y (b) posición horizontal³⁹

horizontalmente, algunas capas del material se depositaban en el aire al no tener un soporte debajo debido a la forma convexa del supositorio, por lo que algunas capas presentan irregularidades. Además las imágenes SEM indican que la deposición de las capas individuales está conectada entre sí formando un objeto sólido de baja porosidad.

10. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA TECNOLOGÍA DE IMPRESIÓN 3D Y SU INTERCONEXIÓN CON EL GRADO EN QUÍMICA

La tecnología de impresión 3D es capaz de proporcionar distintas características a los productos impresos variando una serie de parámetros y partiendo de distintos materiales. La constante evolución de dicha tecnología ha llevado a nuevas técnicas de fabricación que se basan en diferentes procesos como la extrusión, fotopolimerización, inyección de aglutinante o la deposición de energía dirigida. Cada método se logra a través de una variación diferente de la tecnología de impresión 3D, que varía según el estado del material, las fuentes de luz o calor, ejes de impresión, sistemas de alimentación y procesamiento de posproducción.

Para la fabricación de medicamentos se utilizan distintos tipos de polímeros dependiendo del método utilizado y de la finalidad de nuestro medicamento. Es importante estudiar el comportamiento de dichos polímeros debido a que cada polímero presenta unas características diferentes. Además, las tecnologías de impresión 3D utilizan distintos métodos de polimerización o pueden partir de polímeros directamente.

Técnicas basadas en la extrusión requieren la introducción de los polímeros formados con anterioridad. En el caso de la tecnología FDM, estos polímeros se pueden adquirir comercialmente en forma de filamentos, que se pueden introducir directamente en la impresora. También, existen en el mercado en forma de pellets que permiten la fabricación propia del filamento. Este último caso, se utiliza cuando se quiere obtener un filamento con distintas propiedades que el comercial para variar la composición. Existen multitud de técnicas, por ejemplo, disolver el polímero para modificarlo y volverlo a polimerizar posteriormente y fabricar el filamento. Otra técnica nombrada en este trabajo es la extrusión directa a partir de polvo, el cual puede estar compuesto, entre otras sustancias, de polímeros sólidos, comprados comercialmente o sintetizados en el propio laboratorio.

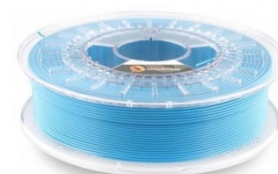


Fig. 27. Bobina azul de filamento ABS⁴⁰



Fig.28. Pellet blanco de ABS⁴⁰

Otro proceso de impresión es la fotopolimerización, utilizado por SLA. En esta técnica, la polimerización se produce durante el proceso de impresión a través de la utilización de resinas fotosensibles en el rango de 365 a 450 nm. Éstas presentarán distintos parámetros que regulan la cantidad de energía que se debe suministrar a la resina para iniciar el proceso de polimerización como la absorción y la exposición crítica. La composición de la resina es de gran importancia, está constituida por monómeros y prepolímeros con la reactividad adecuada, sistema de iniciación que consiste en un fotoiniciador o un sistema complejo de fotoiniciadores y fotosensibilizadores y un bloqueador de rayos UV, sustancia altamente absorbente que bloquea la radiación excesiva no deseada de resina.

La mezcla de monómeros y prepolímeros es la principal responsable de la viscosidad de la resina y proporcionan los parámetros mecánicos adecuados para la impresión final. La reactividad de la mezcla de monómeros y el sistema de iniciación afectan significativamente a la velocidad del proceso de impresión. El tipo, contenido y parámetros del bloqueador UV y otros inhibidores de la polimerización influyen en la resolución.

Por lo tanto, la química presenta una gran importancia en este ámbito, principalmente, porque, en los medicamentos, permite la variación de la dosis del principio activo adecuando las formulaciones que requieren una distribución adecuada en la matriz evitando la agregación e irregularidades estructurales para obtener el efecto que deseamos en el paciente. Además, permite el control de la cinética de liberación del fármaco dependiente de la estructura del polímero y/o de la interacción de éste en el medio. Por lo tanto, los conocimientos químicos son clave para seguir evolucionando en nuevas formas farmacéuticas de impresión tridimensional adaptadas a las necesidades de cada individuo.

11. CONCLUSIONES Y OPINIÓN PERSONAL RESPONDIENDO A LA PREGUNTA CIENTÍFICA PLANTEADA

El auge de la impresión 3D y el rápido desarrollo de esta tecnología han llevado a grandes avances en el sector farmacéutico, transformando la medicina tradicional en una medicina más personalizada y centrada en las necesidades individuales de cada paciente.

La aplicación de la impresión 3D en la industria farmacéutica ofrece cuantiosas ventajas como el ajuste de la dosis exacta a través de la modificación en la composición de la formulación y de los parámetros de procesamiento. Ello también permite modificar el tamaño, apariencia y forma farmacéutica más adecuados a las características y exigencias del paciente. También, es más exacta al reducirse los posibles errores humanos, evitando infra o sobredosificaciones.

La posibilidad de producir medicamentos con geometrías específicas más complejas en comparación con los convencionales, permite la separación de sustancias y un control preciso de la cinética de liberación del fármaco, permitiendo crear distintos perfiles de liberación. Como consecuencia, se pueden administrar varios principios activos en una sola tableta siendo una alternativa muy atractiva debido a que facilita el cumplimiento, la comodidad y reduce el riesgo de errores por parte de los pacientes que olvidan tomar un determinado medicamento dentro de una combinación de diferentes tabletas.

Sin embargo, la tecnología de impresión 3D presenta ciertos inconvenientes ya que es necesario considerar una serie de desafíos. La necesidad de desarrollar materiales elegibles con las adecuadas formulaciones con el objetivo de maximizar la estabilidad del fármaco, permitir imprimir medicamentos con diferentes grados de solubilidad y ser biocompatibles entre sí y con la tecnología de impresión adecuada, son algunos de ellos. Del mismo modo, también suponen grandes retos, mejorar la velocidad de impresión sin un mayor coste, hacer que la nueva forma farmacéutica sea aceptable para los profesionales de la salud y por los pacientes y lograr la aprobación del medicamento, por lo que es necesario establecer un reglamento o normativa que regule la fabricación, distribución y consumo de los fármacos impresos.

A pesar de ello, considerando las ventajas que ofrece la tecnología tridimensional y que los costes operativos son considerablemente más bajos y muy prometedores, probablemente, en el futuro, se convierta en una técnica emergente de vanguardia que permitiría la obtención de medicamentos personalizados a demanda cuando y donde se necesiten y que ofrecerían una reducción considerable de efectos secundarios. Además, la estructura de una molécula del fármaco puede ser enviada a una impresora 3D desde cualquier parte del mundo lo que facilitará la rápida fabricación personalizada.

La implantación en hospitales y farmacias, automatizando la fabricación de los medicamentos personalizados podría suponer la solución de problemas actuales de desabastecimiento de medicamentos provocados, por ejemplo, durante la pandemia actual COVID-19 en la cual se han producido importantes retrasos en la entrega de ciertos productos esenciales como algunos medicamentos.

Además, el hecho de que fuera más accesible la obtención de medicamentos personalizados supondría el control del tamaño y de la forma del medicamento adaptado al individuo. Por ejemplo, para niños se podrían imprimir medicamentos con distintas formas y tamaños y con un color llamativo. Para pacientes de edad avanzada con dificultad para manipular o tragar comprimidos adaptar la forma para facilitar la deglución. Asimismo, para pacientes con alergias a ciertos excipientes se podrían imprimir tabletas 'especiales'.

Todo esto, permitiría mejorar la eficiencia del tratamiento de los pacientes, lo que reduciría el gasto sanitario por lo que se debe concienciar a la sociedad de los beneficios que aportaría aplicar esta tecnología a la fabricación de fármacos ofreciendo una herramienta flexible para adaptar los medicamentos de acuerdo con las necesidades del paciente.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- (1) Instituto Nacional del Cáncer. Medicina personalizada <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/medicina-personalizada> (accessed may 30, 2020).
- (2) Colaboradores de Wikipedia. Genómica personalizada https://es.wikipedia.org/wiki/Genómica_personalizada (accessed may 30, 2020).
- (3) Awad, A.; Trenfield, S. J.; Gaisford, S.; Basit, A. W. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *Int. J. Pharm.* **2018**, *548* (1), 586-596. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.024>.
- (4) Meditech. Bionico Hand <https://sites.google.com/site/meditechebp/tipos-de-protesis> (accessed ago 20, 2020).
- (5) 3D Natives. Primer máster en bioimpresión 3D <http://imprimalia3d.com/noticias/2014/05/14/002303/primer-m-ster-bioimpresi-n-3d> (accessed ago 20, 2020).
- (6) Pedreira, J. La impresión 3D llega a los medicamentos. *El País* **2016**.
- (7) Norman, J.; Madurawe, R. D.; Moore, C. M. V.; Khan, M. A.; Khairuzzaman, A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *108*, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- (8) V, C. Are 3D printed drugs the future of personalized medicine? *3D Nativ.* **2020**.
- (9) Yi, H. G.; Choi, Y. J.; Kang, K. S.; Hong, J. M.; Pati, R. G.; Park, M. N.; Shim, I. K.; Lee, C. M.; Kim, S. C.; Cho, D. W. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *J. Control. Release* **2016**, *238*, 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.015>.
- (10) Goyanes, A.; Wang, J.; Buanz, A.; Martínez-Pacheco, R.; Telford, R.; Gaisford, S.; Basit, A. W. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Mol. Pharm.* **2015**, *12* (11), 4077-4084. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510>.
- (11) Díaz, D. Vías de administración y formas farmacéuticas de los medicamentos. 2020, p 2.
- (12) Asociación Española de Medicamentos Genéricos. Vías de administración de medicamentos. *engenérico* **2012**.
- (13) Colaboradores de Wikipedia. Cápsula (medicina). *Wikipedia, la enciclopedia libre*; 2020.
- (14) Colaboradores de Wikipedia. Comprimido. *Wikipedia, la enciclopedia libre*; 2019.
- (15) Lizipaina. Lizivoz® <https://www.lizipaina.es/products-vox-strawberry-mint> (accessed ago 20, 2020).
- (16) Wikipedia contributors. Orally disintegrating tablet. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*; 2020.
- (17) AEMPS-Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed jul 24, 2020).
- (18) Fernandes Tavares, D. F.; Espada García, J. I.; Martín Sabroso, C.; Gil Alegre, M. E.; Torres Suárez, A. I. Comprimidos bucodispersables: Ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *Ars Pharm.* **2009**, *50* (3), 153-167.
- (19) Caballero San Segundo, P. Tabletas. Definición, clasificación, ventajas y desventajas. 2015, p 88.
- (20) Pharmatutor. A review on: Formulation and evaluation of fast dissolving tablet https://www.pharmatutor.org/articles/review-formulation-evaluation-fast-dissolving-tablet?page=3%2C4&quicktabs_latest_article_tabs=2 (accessed ago 23, 2020).
- (21) Sandri, G.; Bonferoni, M. C.; Ferrari, F.; Rossi, S.; Caramella, C. Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies. *Am. J. Drug Deliv.* **2006**, *4* (4), 249-262. <https://doi.org/10.2165/00137696-200604040-00007>.
- (22) Miller, J. S.; Burdick, J. A. Special Issue on 3D Printing of Biomaterials. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2016**, *2* (10), 1658-1661. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.6b00566>.

- (23) Europea, C. Guía técnica de impresión 3D. *Co-funded by the Erasmus + Programme of the European Union*. 2016, pp 1-32.
- (24) Impresoras3D. FDM <https://impresoras3d.org.es/impresoras-3d-fdm/> (accessed ago 21, 2020).
- (25) FabRx. Technologies: Direct Powder Extrusion <https://www.fabrx.co.uk/technologies/> (accessed ago 21, 2020).
- (26) Blog Tecnología de los Plásticos. Impresión 3D <https://tecnologiadelosplasticos.blogspot.com/2013/02/impresion-3d.html> (accessed ago 22, 2020).
- (27) Sanchez, S. SLA: Impresión 3D por estereolitografía. *3D Nativ*. **2017**.
- (28) García Garrido, Á. Cabezal de impresión ¿qué es? <https://www.a4toner.com/blog/limpieza-mantenimiento-cabezales-impresion/> (accessed ago 22, 2020).
- (29) Acosta-vélez, G. F. 3D pharming: Direct Printing of Personalized Pharmaceutical Tablets. *Polym. Sciences* **2016**, 1 (1:2), 1-10. <https://doi.org/10.4172/2471-9935.100011>.
- (30) Ligon, S. C.; Liska, R.; Stampfl, J.; Gurr, M.; Mülhaupt, R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (15), 10212-10290. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.
- (31) Ballesteros Papantonakis, P.; Serrano López, D.; Fernández García, R.; Pérez Ballesteros, L. F. Impresión 3D de medicamentos. En *Congreso Nacional*; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Madrid, 2017.
- (32) Shi, K.; Tan, D. K.; Nokhodchi, A.; Maniruzzaman, M. Drop-On-Powder 3D printing of Tablets with an Anti-Cancer Drug, 5-Fluorouracil. *Pharmaceutics* **2019**, 11 (4), 1-10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040150>.
- (33) Naghieh, S.; Sarker, M. D.; Karamooz-Ravari, M. R.; McInnes, A. D.; Chen, X. Modeling of the mechanical behavior of 3D bioprinted scaffolds considering the penetration in interlocked strands. *Appl. Sci.* **2018**, 8 (9). <https://doi.org/10.3390/app8091422>.
- (34) Wikipedia contributors. 3D bioprinting. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*; 2020.
- (35) Chemocare. 5-fluorouracil <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/5-fluorouracil.aspx> (accessed ago 15, 2020).
- (36) Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica fluorouracilo <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71868> (accessed ago 14, 2020).
- (37) Khaled, S. A.; Burley, J. C.; Alexander, M. R.; Yang, J.; Roberts, C. J. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J. Control. Release* **2015**, 217, 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.
- (38) Colaboradores de Wikipedia. Tacrolimus. *Wikipedia, La enciclopedia libre*.; 2020.
- (39) Seoane-Viaño, I.; Ong, J. J.; Luzardo-Álvarez, A.; González-Barcia, M.; Basit, A.; Otero-Espinar, F.; Goyanes, A. 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis. *Asian J. Pharm. Sci.* **2020**, 0-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.06.003>.
- (40) Filament2print. Venta comercial <https://filament2print.com/es/> (accessed ago 22, 2020).